

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-013021

(43)Date of publication of application : 17.01.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/23
A61K 7/00
A61K 7/02
A61K 7/06
A61K 7/075
A61K 9/00
A61K 31/23
A61K 33/00
A61K 33/00
A61K 33/00
A61K 33/00
A61K 33/00
A61K 33/00
A61K 33/00
A61K 33/00
A61K 33/00

(21)Application number : 63-103715

(71)Applicant : EFAMOL LTD

(22)Date of filing : 26.04.1988

(72)Inventor : HORROBIN DAVID F

(30)Priority

Priority number : 87 8709892	Priority date : 27.04.1987	Priority country : GB
87 8719988	25.08.1987	GB
88 8802016	29.01.1988	GB

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING LITHIUM SALT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical composition containing lithium salt facilitating transfer of a poly(unsaturated fatty acid) (PUFA) and/or lithium from an aqueous phase to fat phase, accelerating the incorporation thereof and providing a medicine having heightened treatment efficiency by including a lithium salt of the PUFA.

CONSTITUTION: This pharmaceutical composition includes a lithium salt of a 18-22C PUFA (e.g. γ -linolenic acid and linoleic acid) having at least two unsaturated C-C bonds with a physiologically permissible vehicle or carrier material. Further, a gastric fluid resistant and release delaying coating is applied on the lithium salt when the lithium salt is a solid medicine applied to the stomach for a treatment for Alzheimer's disease by an oral dose. A transfer of

the lithium salt to a lipid circumstance, which is difficult by a conventional lithium salt used in a lithium treatment, is accelerated, and thereby such a large amount of the lithium ion as to be achieved only by administering an impermissible poisonous amount of the lithium salt can be sent to a specific portion.

③ 日本国特許庁(JP)

④ 特許出願公開

⑤ 公開特許公報(A) 昭64-13021

⑥ Int. Cl.⁸ 識別記号 序内整理番号 ⑦ 公開 昭和64年(1989)1月17日
A 61 K 31/23 ADY 7330-4C
7/00 C-7306-4C
7/02 Z-7306-4C
7/06 7430-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 18 (全16頁)

⑧ 発明の名称 リチウム塩含有薬学的組成物

⑨ 特 願 昭63-103715

⑩ 出 願 昭63(1988)4月26日

優先権主張 ⑪ 1987年4月27日 ⑫ イギリス(GB) ⑬ 8709892

⑭ 1987年8月25日 ⑮ イギリス(GB) ⑯ 8719988

⑰ 1988年1月29日 ⑱ イギリス(GB) ⑲ 8802016

⑳ 発 明 者 デイビッド・フレデリック・ホロビン イギリス国、サリー、ハズルメア、ライセ・ヒル・パーク、シーグー・ロウジ 2e
㉑ 出 願 人 エアモル・ホールディングス・ビエールシー イギリス国、サリー ジーユー1・1ビーエー、ギルドフオード、ウツドブリッジ・メドウズ、エアモル・ハウス(番地なし)

㉒ 代 理 人 弁理士 岩見谷 周志
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

リチウム塩含有薬学的組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 少なくとも2つの不飽和炭素—炭素結合を有するC₁₀₋₂₂ 多不飽和脂肪酸のリチウム塩を、少なくとも一種の生理学的に許容される賦形剤または固体材料と共に含有してなる組成物で、ただし該組成物がアルツハイマー病の治療における胃への経口投与に適合された固体剤形である場合には、含まれる前記リチウム塩には胃酸抵抗性遅放性コーティングが施されているものである薬学的組成物。

(2) 特許請求の範囲第1項に記載の組成物であって、リチウム塩および/またはC₁₀₋₂₂ 多不飽和脂肪酸塩に反応する状態を予防するのに、または脂質エンベロープを有するウイルスのヒトもしくは動物の肉のまたは人休もしくは動物体の細胞間の伝達を阻害するのに使用される組成物。

(3) 特許請求の範囲第2項に記載の組成物であって、

非経口投与に、または必須脂肪酸欠乏症およびそれに伴う状態；免疫性および免疫学的障害；精神障害；平滑筋組織に伴う障害；糖尿病およびそれに伴う合併症；痙攣；アルコール中毒；コンドニーションズキン；および心臓血管の障害から選ばれる状態を予防するのに使用される組成物。

(4) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、経口投与に適合され、胃酸リチウム塩に胃酸抵抗性遅放性コーティングが設けられている組成物。

(5) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、局所投与に適合した剤形であるもの。

(6) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、非経口投与に適合した剤形であるもの。

(7) 特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物であって、前記リチウム塩が、生理学的に許容される細菌された液体に、溶液、懸濁液または乳剤の形で含まれているもの。

飼料許請求の範囲第7項に記載の組成物であって、n-3 C₁₅₋₂₂ 多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種と、n-6 C₁₆₋₂₂ 多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種とを含有してなる非経口栄養組成物であるもの。

飼料許請求の範囲第7項または第8項に記載の組成物であって、前記のリチウム塩もしくは塩類と、ビタミン、必須ミネラルおよびコロイドから選ばれる餌の栄養成分少なくとも一種とを水溶液として含有してなる非経口栄養剤であるもの。

飼料許請求の範囲第1項ないし第7項に記載の組成物であって、栄養補助剤の形態であるもの。

飼料許請求の範囲第10項に記載の組成物であって、前記リチウム塩を、ビタミンA、B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、DおよびEならびに生理学的に許容されるカルシウム、銅、亜鉛、マンガおよび鉄の化合物類から選ばれる4種以上のビタミンまたはミネラルと共に含有してなる組成物。

飼料許請求の範囲第1項ないし第7項に記載の組成物であって、栄養補助剤の形態であるもの。

少なくとも一種の阻体材料と共に含有してなる消毒組成物。

飼料許請求の範囲第12項に記載の組成物であって、さらに餌の殺生剤少なくとも一種を含有してなる組成物。

飼料許請求の範囲第1項ないし第3項、5項、7項、12項および13項のいずれか1項に記載の組成物であって、前記の阻体材料として、前記のリチウム塩が含まれるウエブ基材を有するもの。

飼料許請求の範囲第1項ないし第14項のいずれか1項に記載の組成物であって、飼料または飼料補助剤の阻体材料を有するもの。

飼料許請求の範囲第12項ないし第15項のいずれか1項に記載の消毒組成物を表面に適用することからなる、飼料エンベロープを持つウイルスの伝達を防止する方法。

飼料許請求の範囲第16項に記載の方法で、性交伝播性疾患の伝播を抑制する方法であって、前記組成物を体液と接触しやすい無生命の表面または体の外表面に塗布することを含む方法。

飼料許請求の範囲第1項ないし第7項に記載の組成物であって、栄養補助剤の形態であるもの。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、薬学的、栄養および消毒の組成物に関する。特に多不飽和脂肪酸のリチウム塩を含有する組成物、このようなリチウム塩を薬学的組成物の飼料に使用すること、このようなリチウム塩によるヒトのまたはヒト以外の体の治療に関する。

〔従来技術とその問題点〕

リチウム塩、特に塩化リチウムのようなリチウム塩の経口投与および非経口投与は、そうとう病の治療に広範囲に利用されている。リチウム塩をジネモ-マーリノレン酸、マーガリン酸およびリノール酸のような多不飽和脂肪酸と一緒に経口投与して、アルツハイマー病、炎症、および体内のプロスタグランジン失調に起因する平滑筋の弛

緩を治療することも提案されている。輸血ヘルペスのようなウイルス感染の局所治療にも用いられ成功している。

リチウム塩の治療は他のいくつかの状態の治療にも用いられ提案されている。例えば、アルコール中毒症、痙攣、痴呆、精神分裂病、単極性うつ病、皮膚障害（接触性皮炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、乾癬およびアトピーを含む）、免疫学的障害、喘息、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、および過敏性腸症候群である。

多不飽和脂肪酸が殺ウイルス活性その他の生理学的活性を有することも知られており、例えば次のような状態の治療に使用されておりまた提案されている。アトピー性疾患（アトピー性湿疹、喘息およびアレルギー性鼻炎）、アトピーに伴う障害（クローン病、潰瘍性大腸炎、中耳炎、およびフロロゼン症候群を含む）、輸血および前立腺の良性疾患、月経痛の調節疾患（閉経性乳房痛）、胸部、前立腺または他の癌、糖尿病および糖尿病の

合併症（ネフロシス（腎障害）、ニエフロシス（神経障害）、網膜症、および大血管と微小血管の浸淫血管合併症を含む）、および大動脈中等症およびアロパルチア等の合併症、精神科病態、うつ病および運動性ジストオネシア（運動異常症）その他の精神障害、血中の高いコレステロールおよびまたはトリグリセリドの濃度に伴う状態、高血圧に伴う状態、血中血糖値の過剰により増加したリスクに伴う状態、冠状心臓疾患の進展に伴って増加したリスクに伴う状態、骨、十二指腸もしくは腎臓管の他の部分における狭窄に伴う状態、不定性食変失もしくは過敏性腸症候群に伴う状態、および根性腸閉塞に伴う状態、變形性腸組織もしくは炎症に伴う他の疾患に伴う状態、筋結合組織の損傷またはシェーディング虚脱症、レイノー症候群、全身性リウマチーダマ（紅斑性硬皮症）、結節性多発関節炎、関節性腱計片硬皮症、多発性硬化症、急性および慢性の糸球体腎炎、ネフロロー症候群、糖尿病性ネフロシス（腎症）その他の腎臓疾患とあがれる。不適和と腎臓病は関連する。血圧

術を受けるあるいは受けた患者に対する経験および非経口・の食養にも使用されている。しかし、非経口・の食養には栄養素においては、患者のその栄養要求に合うことが出来る非経口投与可能な単一の組成物を処方することは容易ではないことが判明した。というのは、必須栄養素、例えばビタミン、ミネラルおよびカリウム源の大部分は水溶液中に処方できるが、必須脂肪酸はその脂質としての性質のために処方できないからである。

均質で根の非経口栄養液剤を画製し投与することに伴う困難のために、必須脂肪酸は通常このような液剤から添加できた。その結果、非経口投与を長期に渡って行わなければならないために必須脂肪酸の添加が許されない場合には、必須脂肪酸を飼料に脂質乳剤として投与する必要がある。脂質乳剤（エマルジョン）のこのような非経口投与には実際的に問題があり、特に幼児にとっては、危険（例えば、脂肪中毒症の危険）が予想されている。

すなわち、長期非経口栄養のための選択は典型

けには、必須アミノ酸、タンパク質、グルコース
 および／または他の炭水化物、ナトリウム、カリウ
 ム、カルシウム、マグネシウム、クロライド、
 アセテート、フラスフェート、亜鉛、銅、ヨウ素、
 マンガン、ビタミンA、B、C、E、B₆、B₁₂、
 B₅、B₇、パントテン酸およびビタミン含有してい
 る。その他の必須小栄養素が添加されてもよい。
 すなわち、例えば、非経口栄養液は、典型的に
 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、シ
 スチニン、および／またはシタニン、グルタミン
 酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイ
 シン、リジン、レシチン、フェニルアラニン、
 プロリン、セリン、スレオニン、トリプト
 ファン、チロシン、バリン、アスパクトロース（右旋
 糖）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロ
 ライド、および／またはマグネシウムを含有するこ
 とが好ましく、投与量とともに、ミネラル、例えば、リン
 酸塩、銅、鉄、マンガン、亜鉛、フッ化物および
 有機物の供給源を添加してもよい。このような
 非経口栄養液は、例えば、次にVitamin Glucose

および Ped-81 (いずれも、英商ウタスブリッジの
カビビトラム社 (Kashibitram Ltd.) から入手可
能) から作ることができる。

経口栄養を一時的に行えなくなる外科的もしくはその他の手術の前後に用いられる短期の静脈液剤および栄養の支えとなる液剤には、典型的には、生理学的に許容される食塩水もしくは緩衝溶液の形でグルコースが含まれている。

短期間より長期間のいずれのタイプの非経口栄養療法にも必須脂肪酸を含んでいる。患者が外科口食または受け取っていない場合には、少なくとも3つの理由により必須脂肪酸欠乏症が急速に進展する恐れがある。①必須脂肪酸の体内貯蔵されている。②非経口栄養療法が腎臓の口内貯蔵場所からの移動を妨害し、身体自体が保有している必須脂肪酸の利用可能性を低下させる傾向がある。③高いグルコース血症は特に必須脂肪酸であるリノール酸および α -リノレン酸の ω -1-酸化能を妨害する傾向がある。これらの必須脂肪酸がこれらの栄養素を十分に含み得る必要がある場合には、

体内における β -脂肪酸は必要である。

上述のように、必須脂肪酸は、脂質乳剤の形で、通常 γ -ノル酸を含有し α - γ -ノル酸は含有または含まない形の脂質乳剤として通常投与されなければならない。ある種の専門医用乳剤、特に小児科用のものは、 α - β 必須脂肪酸である γ - γ -ノル酸および α - β 必須脂肪酸である γ - γ -ペンタエン酸のような β -脂肪酸化脂肪酸をも含有することができる。このような乳剤は副作用を避けるべく、未熟児の肺に対する影響について特に懸念がもたれている。非経口栄養用の代表的な必須脂肪酸乳剤は、例えばカピトラム柱のイントラリッド(Intralipid)製品である。

上述したように、リチウム塩と多不飽和脂肪酸を一緒に投与することがプロスタグランジン失調に伴うと推いられている疾患の治療に対して投与されており、またEF-A-234733 には、 γ - γ -ノル酸リチウムおよび/または γ - γ -ペンタエン酸リチウムを含有する経口投与用カプセルによってアルツハイマー病の治療に用いるものが提案さ

れている。しかし、ドラグデリバリまたは治療効果の点でいかなる特有の利点があり γ - γ -多不飽和脂肪酸塩を用いたことから得られるのか全く示唆されていないし、このような塩の投与がリチウム塩と多不飽和脂肪酸とを一緒に投与した場合に予想される治療効果を越える治療効果を果たして要するのとも全く示唆されていない。さらに、前述するように、このような使用法の主な利点は、胃の通過後までこれらの塩の放出を遅らせる方法で投与しない限り、経口投与において達成されない。

さて本発明者らは多不飽和脂肪酸のリチウム塩が予想外の有益な物理化学的性質を有し、その物理化学的性質のためにこれらの塩はリチウム治療におけるリチウムの投与において、または多不飽和脂肪酸治療における多不飽和脂肪酸の投与において使用するのに特に好適な化合物となることを見出した。

特に、本発明者らは、ほとんどの生理学的に許容されるリチウム塩が脂質に溶解性ではなく、ほ

11

とんどの多不飽和脂肪酸が水に溶解性でないにもかかわらず、多不飽和脂肪酸のリチウム塩が意外なことに常温において結晶質の固体で、水にもアルコールにも良好に溶解することを見出した。したがって、これらの特性は、これらの塩を併用して薬学約およびその他の組成物を製造するのに特に役立つ。これらの塩は、投与後に、リチウムおよび/または多不飽和脂肪酸の塩体による取り込みを促進するのに使用でき、特にリチウムおよび/または多不飽和脂肪酸の水性塩から脂質相への移動またはその逆が望ましい場合に使用することができる。すなわち、例えば、リチウム治療に従来使用されたリチウム塩（これは上述のように脂質に容易には溶けない）は、主に脂質からなる環境に進入することは困難であるので、このような進入（例えば、細胞への進入、皮膚内への透入または血脳関門を通過する透入）が望まれる場合には問題を生ずることになる。しかし、リチウムのこのような脂質環境への透入が多不飽和脂肪酸のリチウム塩の場合には、助長される。

12

同様に、従来投与されていた多不飽和脂肪酸の溶解性は比較的低いので次の様な問題を生じている。細胞外液の血管内小孔(capillaritis)および血管内の小孔の両方を通じて脂肪酸の均一な分布を實現する試みを行った時、多不飽和脂肪酸を経口的に（特に、脂質吸収障害を有する患者に）または非経口的に、特に静脈を通して、投与する試みを行った時、または多不飽和脂肪酸を化粧品として許容される水性ベースとして局所的に投与する時である。これらの問題は、この酸をその水溶性リチウム塩として投与することによって軽減することができる。

（問題点を解決するための手段）

そこで、一つの様相において、本発明は、少なくとも2つの不飽和炭素—炭素結合を有するC₁₀、₁₁、多不飽和脂肪酸（脂肪酸を、以下、C₁₀、₁₁、PUFA と言う）のリチウム塩（脂肪酸を、以下、Li(C₁₀、₁₁、PUFA)塩という）を、少なくとも一種の生理学的に許容される賦形剤または担体材料と共に含有してなる組成物で、ただし該組成物がアル

ツハイマール病の治療における胃への経口投与に適合された固体制剤である場合には、含まれる前記リチウム塩には胃酸抵抗性緩放性コーティングが施されているものである薬学的緩放物を提供するものである。好ましい組成物としては、エンベロープを有するウイルスおよびそれに伴う原菌を排除する (control) 緩放物、リチウム治療および／または C_{12-18} PUPA 治療に反応する状態を排除する緩放物が含まれる。

別の様相において、本発明は、リチウムおよび／または C_{12-18} PUPA 治療に反応する状態の治療に用いられる治療剤の製造への $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩の使用であって、ただし該治療剤がアルツハイマー病の治療における胃への経口投与に適合された固体制剤とされるものである場合には、前記 $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩には胃酸低抵抗性緩放性コーティングが施されているものである、前記使用をも提供するものである。この治療剤をこのようにしてその治療に使用することができる状態には、リチウムおよび／または C_{12-18} PUPA 治療が提案されている。

15

ウイルスに汚染されやすい無生命の表面の洗浄のごとき薬液洗浄用の消毒緩放物であって、 $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩を、少なくとも一種の固相材料と共に、さらに場合によっては別の緩放物、例えば酸ウイルス剤または殺菌剤 (bactericide) と共に含有してなる組成物を提供するものである。

さらに別の様相において本発明は、リチウムおよび／または C_{12-18} PUPA 治療に反応する状態を排除する、ヒトまたは動物体の治療方法であって、ヒトまたは動物体に有効量の $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩を投与することを含んでなり、ただし $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩がアルツハイマー病の治療のために胃に経口的に投与される場合には胃酸抵抗性コーティングが施されているものである方法をも提供する。

胃に経口的に投与される時、胃の内腔の pH のために、 $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩は溶解しやすく、その結果 $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩および PUPA 本来の作用である、水性相および脂質相の境界を横切る相互の移動性を高めるという作用が低下する。したがって本発明によると、経口投与のためには、

るものとして本明細書で述べた種々の状態がある。しかし、この治療剤は、経口投与または次に述べる状態の治療に特に好ましく使用することができる。炎症性および免疫学的障害 (慢性関節リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎およびその他の形態の皮膚炎、乾癬、クローン病ならびに潰瘍性大腸炎を含む)；精神障害 (うつ病、分裂症およびアルコール中毒症を含む)；平滑筋痙攣に伴う障害 (喘息、潰瘍性大腸炎および月経困難症を含む)；糖尿病ならびに糖尿病の腎性、神経学的病態および心臓血管性の合併症；虚しく胸部、前立腺およびその他の癌を含む)；および心臓血管障害 (高血圧症、トリグリセリドの高血中濃度症、全コレステロールの高血中濃度症または LDL コレステロールの高血中濃度症、および血管障害を含む)。

$Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩はエンベロープを持つウイルスの、体外表面および体内における細胞間の伝達を阻害するのにも使用することができるので、そこさらに別の様相において本発明は、例えば、ウ

16

$Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩は、胃での溶解が最小になるような方法で、例えば、緩放性のすなわち胃酸抵抗性のコーティングもしくはケーシングを設けることにより、またはチューブにより例えば液剤として前記腸に投与することによって、提供されることも好ましい。したがって、好適な緩放性コーティングを施された組成物としては、アクリレート (例えば、Rohm GmbH 製の陽性性 Eudragit コーティング材料)、セルロースアセテートフレートまたは組成物が腸に到達するまで消化物質の放出を遅らせる働きをする他の適当な材料からなる緩放性コーティングを備えたカプセルまたは錠剤が挙げられる。

従来、リチウム治療は、リチウムの毒性に起因する制約のもとで行われてきた。しかし、この治療がリチウムの脂質相への誘入ないしは透過、例えば、細胞壁の透過または細胞膜の損傷を必要とする場合には、 $Li(C_{12-18}PUPA)$ 塩を使用すると、リチウムイオンを、特定の部位に、以前ならば許容不可能な有毒な量のリチウム投与を行わな

い限り達成できなかった濃度に送り届けることができる。

したがって、例えば、抗ウイルス治療において、 $C_{18-22}PUPA$ はそれ自体取ウイルス活性を有することが知られているので、 $C_{18-22}PUPA$ 対イオンは、取ウイルス性リチウムイオンを脂質に富む環境に導く傾向(target)させて、それ以外の方法では許容できないほどの有毒な量のリチウム投与によってのみ達成できる濃度にリチウムイオンを局所的に保釋させるように働くだけでなく、修繕成物の全体としての取ウイルス効果に貢献する。

本発明の組成物の $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩は、好ましくは、2-6 の炭素-炭素二重結合を有する程度の塩である。好ましい $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩としては、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ジホキ- γ -リノレン酸、アラキドン酸、アドレン酸(adrenic acid)、2:2:5 n-6、1:1:4 n-3、2:0:4 n-3、エイコサペンタエン酸、2:2:5 n-3、ドコサヘキサエン酸(2:2:6 n-3)、およびこのような塩の二級

以上の混合物。 $n-3$ および $n-6$ の $C_{18-22}PUPA$ のリチウム塩、特に5-不飽和 $PUPA$ が特に好ましい。本発明の組成物が単相組成物として、または栄養補助剤として用いられる場合には、 $n-3$ 系統の $C_{18-22}PUPA$ (例えば、1:1:3 n-3 (α -リノレン酸)、1:1:4 n-3、2:0:4 n-3、2:0:5 n-3、2:2:5 n-3、および5 n-3) のリチウム塩の少なくとも1種と、 $n-6$ 系統の $C_{18-22}PUPA$ (例えば、1:1:2 n-6 (リノレン酸)、1:1:3 n-6 (γ -リノレン酸)、2:0:3 n-6 (ジホキ- γ -リノレン酸)、2:0:4 n-6 (アラキドン酸) および2:2:5 n-6) のリチウム塩の少なくとも1種とを含有することが好ましい。 γ -リノレン酸リチウムは、常温で白色の固体で、水およびアルコールに3 g/100 ml を超えて溶けず、特に好ましい。

リチウムイオンの富脂質部位への導向性を良好にするためには、リチウム治療に使用することを目指す本発明の組成物は $Li(C_{18-22}PUPA)$

19

塩以外の別のリチウムイオンを全く含有しないことが好ましい；しかし、リチウムを、脂質溶解性の塩および主として水溶性の塩の両方として提供することが治療上望ましい状態が存在する可能性はある。

本発明の組成物における担体材料または賦形剤の性質は、もちろん、組成物が用いられる最終的な用途によることになる。

本発明の組成物は、 $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を、固体、液体または水性の担体媒体中に包含させてなるものが好都合であり、この組成物は局所、外用、経口、直腸、膣、または非経口(例えば静脈内、皮下、筋肉内または経管内)の投与で人体または動物体に投与されるのに適した形でよい。しかし、本発明の組成物、方法および用途は、経口、非経口および局所の投与に特に適し、なかでも $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩の経口および静脈内の投与に適している。薬学的および商業用の組成物は、それぞれ、経口もしくは非経口の投与に、または無生命の表面もしくは材料、例えば台所、浴室、トイレもし

20

くは医療室の表面または外科用もしくは歯科用の物品の局所的処理に特に適している。

無生命の表面を処理するには、本発明の無生命組成物は、固体としての基材ウエブに $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を含浸させてなるものが特に好ましい。

すなわち、本発明の無生命組成物は、例えば、 $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を包含する液体もしくは粉末の頭等基材からなり、場合によってはさらに殺生物性、例えば殺ウイルス性、および/または殺菌性の成分を含み、場合によってはウエブ基材に担持されているものである。本発明の薬学的組成物も、必要に応じて、ウエブ基材に包含させてもよい。すなわち、薬学的組成物は $Li(C_{18-22}PUPA)$ 塩を含浸させた担体からなることが有利である。このような担体は、吸蔵を伴うまたは伴わない皮膚の病変に適用することができる。

本発明の組成物がウエブ基材、例えばセルロース性ティッシュまたは織布もしくは非織布の吸収性ウエブを有する場合には、その基材は最終用途に応じて選択してもよく乾燥していてもよい。

ヒトまたは動物の組織に局所的に外用する際には、本発明の組成物は、一般にゲル、クリーム、軟膏、スプレー剤、石鹸、ローション、シャンプー、乳剤、または塗布液、またはその他の化粧用もしくは皮膚もしくは毛髪手入れ用配合の形態とされる。組成物は、担体としてさらに親油性成分、例えば脂肪質もしくは脂質溶剤を含有し、組成物の脂質標的指向性が高められていることが特に好適である。皮膚は脂質に富み、皮膚上で作用する薬剤は脂質相から水性相へまたはその逆で容易に移動することが求められるので、 $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩は皮膚に適用するのに特に有用である。この水溶性 $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩のために、必須脂肪酸は皮膚に、化粧品に特に適切かつべたつき感や油っぽさを過度に感じさせない組成物の状態で皮膚に送り届けられる。

本発明の組成物に必要によりさらに用いられる親水性成分としては、多不飽和脂肪アルコール、特に $C_{12-18}\text{PUPFA}$ のアルコール類似体が挙げられる。これらのアルコールは $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩が

良好に溶けるだけでなくそれら自身が強力な乳化剤であるので、本発明の組成物における担体として特に好ましい。

その他の適する親油性成分としては、フリーの多不飽和脂肪酸（例えば $C_{12-18}\text{PUPFA}$ ）またはそれのその他の誘導体、例えばエステル類（例えば、エチルエステル等の C_{12-18} のアルキルエステル）、アミドおよびグリセリド（例えば、モノ、ジ、およびトリグリセリド）が挙げられる。トリグリセリドとして特に好適なものは、マツヨイグサオイル、すなわちγ-リノレン酸およびリノレン酸を含有するオイルに由来するものである。好適な $C_{12-18}\text{PUPFA}$ またはそれらの誘導体の原料として使用できる他の植物性オイルとしては、黒麦、大豆、ピーナツ、コーン、ペニバナ（blackcurrent）、ひまわり、ケシの油、罂粟の実、落（え）、クロスグリおよびリチナムの種または葉のオイルである。魚油も使用できる。

経口または直接の投与の為に、本発明の薬学的組成物は、通常の薬学的担体および賦形剤を使

23

用して、例えば、錠剤、コーティング錠剤、シロップ剤、懸剤、カプセル、散剤、懸濁剤、乳剤、スプレー剤などの形態に処方できる。上述したように、 $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩は胃内容物の通常のpHで溶解する（しかし腸の内容物または他の体液のpHでは溶解しない）ので経口投与用の形態では $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩が脂溶性コーティングを有し、 $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩の放出が胃を通過するまで遅らせられるようになっていることが特に好ましい。したがって、脂溶性コーティングを有するカプセルまたは錠剤が特に好ましい。腸チューブによる投与または経腸投与のための液剤または懸濁剤も好ましい。

注射用としては、本発明の薬学的組成物は、例えば注射用の水に、または懸濁もしくは脂質溶液の溶液に、溶解した糖類、懸濁剤または乳剤として処方することが好ましく、やはり、他の親油性および/または親水性的成分を含有することが好ましい。この組成物の体の脂質ゾーンに対する標的指向性を高める為に、 $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩は場合によってはリポソーム、すなわち人工的なナノミクロンまたはミセルの状態にある担体を備えてもよい。

24

本発明の組成物の非経口投与できる形のものとは、非経口投与に特に有利に使用することができる。すなわち、非経口投与される $\text{Li}(C_{12-18}\text{PUPFA})$ 塩は、非経口投与において必須脂肪酸を供給する手段とし、または必須脂肪酸欠乏症を予防しもしくは治療する為の手段として使用することがある。

したがって、本発明の薬学的組成物は、短期もしくは長期的に、必須脂肪酸源としてまたは完全栄養組成物として総合的な非経口栄養を受け取る患者に投与することができる。上述したように、必須脂肪酸（これは必須栄養素である）は現在必ずしも便利でも満足できるものでもない脂質乳剤の形でのみ投与することができる。しかし、必須脂肪酸のリチウム塩、例えばリノレン酸リチウム、γ-リノレン酸リチウム、エイコサペンタエン酸リチウムなどは水溶液として容易に投与することができる。これらの塩は製造時に青緑口栄養用水

溶液に包含させることができ、あるいは静脈輸液を開始する時に静脈注射剤に添加すべき滅菌バイアルとして調製することができる。したがって、ひとつの好ましい実施態様においては、本発明の薬物の組成物は、 $n-3$ C_{12-22} の多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種と、 $n-6$ C_{12-22} の多不飽和脂肪酸のリチウム塩少なくとも一種とを含有してなる非経口用医薬組成物の形であり、好ましくは、短鎖の $Li(C_{12-22}PFA)$ 塩並びにビタミン、必須ミネラルおよびカリウムから選ばれる少なくとも一種の別の栄養素を水溶液の状態で含有してなる組成物である。

一日のキロカロリー摂取量の約1パーセントは必須脂肪酸の形で摂取されるべきであると通常考えられている。最も特殊な状況下では約5パーセントほど必要であるが、したがって、ベッドで静養し日に2,000キロカロリーの摂取量を必要とする大人は、200〜1,000キロカロリーを必須脂肪酸の形で必要とする。脂肪は約9 kcal/gを提供するので、必須脂肪酸に対する要求は1日あたり

2〜11gの必須脂肪酸リチウム塩によって満たされ、これは1日に50〜250mgのリチウムを摂取することになる。そううつ病の治療のために終日的に1日あたり1,500mgの炭酸リチウムを投与されるヒトのリチウムの1日あたりの摂取量は270mgであるので、必須脂肪酸をリチウム塩として非経口的に与えた時には、大抵の場合、1日あたりのリチウム投与量としては安全性に大きな余裕があるはずである。リチウムは自然毒の生産を抑制することがわかっている。白血球の量が慢性腫瘍のための診断線もしくは化学療法のために低下させられた場合には特に、こうした $Li(C_{12-22}PFA)$ 塩の投与は他の好ましい作用を発揮することができる。減菌した製剤、懸濁剤または乳剤の形の本発明の組成物は、ウイルス感染の伝播の危険性が存在する場合には、必要に応じ、例えば外科手術中に傷の洗浄にも使用することができる。無生命の薬物を処理する組成物の場合には、本発明による組成物は適用液に除去してもよいし、または例えば予防コーティングとしてその

まま放置してもよい。したがって、例えば、本発明の組成物はコンドームまたはその他の性交用具に塗布してもよい。そこで、別の態様において、本発明は、本発明による殺ウイルス性組成物のコーティングを備えたまたは該組成物が含まれた性交用具、例えばコンドーム、フィルムおよびブレイヤー遊具のような阻害遊具のごときものを提供するものであり、これらはウイルス感染の性行為による伝播の危険性を低減する。このような場合には、 $Li(C_{12-22}PFA)$ 塩の媒体はクリーム、ゲル、オイルまたはエマルジョンが特に好ましい。さらに別の態様において、本発明は、本発明による組成物の製造方法を提供するものであり、該方法は $Li(C_{12-22}PFA)$ 塩を得、次に該塩を少なくとも一種の緩衝された賦形剤またはキャリア材料に包含させ、好ましくは C_{12-22} 多不飽和脂肪酸アルコール、または C_{12-22} 多不飽和脂肪酸のエステル、アミドもしくはグリセリドを含むせることからなる方法である。

通常のリチウム治療および $C_{12-22}PFA$ 治療に

有用であるほか、本発明の組成物は、避孕エンベロープを有するウイルス、例えばヘルペス、ポックスおよびいば（痘瘡）のウイルス、並びに皮膚に病的影響を与えるその他のウイルス、特に後天性免疫不全症候群を誘発するウイルスを極めてとする性行為によって伝播されるウイルスを予防もしくはは不活性化するのに一般的に適している。

したがって、別の態様において、本発明は、好ましくは本発明による殺ウイルス性組成物または本発明による性交用具の適用によって、 $Li(C_{12-22}PFA)$ 塩を表面塗布する。または $Li(C_{12-22}PFA)$ 塩で人体もしくは動物体を治療のもしくは予防の処理をすることからなる、避孕エンベロープを有するウイルスの伝播を防止する方法を提供するものである。特に好ましい実施態様においては、本発明の方法は、避孕エンベロープを有するウイルスに伴う性交により伝播される疾患の伝播を抑制する方法であり、この方法は本発明による組成物または用具を体腔に挿入しやすき無生物のもしくは体の外表面に適用することからなるもの

である。

さらに別の様相において、本発明は、髄管エンペロープを有するウイルスを排除する方法、特にこのようなウイルスの人体間または動物間または人体もしくは動物体内の細胞間における伝播を抑制する方法に用いられる治療もしくは予防用の薬剤または器具の製造に $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PEFA})$ 塩を使用することをも提供する。

本発明の組成物における $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PEFA})$ 塩の濃度は、もちろん、組成物の物理的性質並びに目的とする最終用途に依存する。しかし、人体に適用されまたは投与される組成物の場合には、1日あたりまたは1回の適用もしくは投与の際に体が受け入れる $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PEFA})$ 塩が $1\text{mg} \sim 100\text{g}$ 、好ましくは $100\text{mg} \sim 10\text{g}$ 、最も好ましくは $200\text{mg} \sim 1\text{g}$ であるような濃度であることが好都合である。

経口または経鼻口の投与の組成物の場合には $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PEFA})$ 塩の1日あたりのまたは隔日の投与量が $1 \sim 100,000\text{mg}$ 、特に $1 \sim 50,000\text{mg}$ 、好ま

しくは $100 \sim 10,000\text{mg}$ であるように投与されることが望ましく、この時 50 、 100 、 250 、 500 または $1,600\text{mg}$ の投与単位で投与するのが好都合である。局所的投与の場合には、 $\text{Li}(\text{C}_{10-22}\text{PEFA})$ 塩の濃度は、重量で $0.01 \sim 50\%$ が適当であり、例えば $0.51 \sim 30\%$ 、好ましくは $0.1 \sim 5\%$ である。

上述のように、リチウムはある種の疾患および不調の治療に様々な治療効果を有することが長いこと知られていた。それにもかかわらず、リチウム治療には、投与量および蓄積度に関係する多数の副作用が伴うことが多かったので、医学の指導時には、リチウムは厳密な医学的監視の下で投与されるべきであることが述べられていた。したがって、多くの不調や疾患に伴って血中のリチウム濃度が健康人のそれに比較してかなり低下すること、換言するとリチウムは必須微量元素であるようであることが発見されたことはまさに驚くべきことであった。すなわち、健康人においては、血中のリチウム濃度は一般に 0.04mM/l を

31

越えるが、アトピー性湿疹または慢性皮膚炎を患う患者ではリチウムの平均血漿濃度が 0.025mM/l より低いことが見出された。アルコール中毒者、乾癆、ラングザン、ひこう疹およびその他の真性皮膚病疾患の患者およびコンビネーションスキンの患者も同様に血漿中のリチウム濃度の低下を示す（コンビネーションスキンとは、例えば顔や鼻のような皮膚病において炎症的過剰を来し例えば顔面の両側のような他の皮膚病においては過剰乾燥を呈する症例で見苦しい病状である）。

1987年8月25日に公開された本発明者らによる英特許出願第 8719988号には、必須化学物質欠乏症に伴う状態を予防するためのリチウム含有栄養補助剤 (nutritional supplements) が記載されている。このような補助剤は本発明の目的にとり薬学的組成物と見なされるので、リチウムを C_{10-22} などの塩の形で包含させることは非常に有利である。特に、その補助剤が局所的に投与可能な組成物、例えばクリーム、ゲルまたは軟膏、

32

経口投与可能な組成物、例えば水性懸濁液または経口投与可能な組成物、例えば錠剤もしくはカプセルの形である時に特に有利であり、中でもそのリチウム塩に胃酸低依性遊離性コーティングが施されている経口投与する組成物である場合には特に有利である。すなわち、本発明の好ましい一実施態様では、本発明の薬学的組成物は栄養補助剤の形態である。

このような栄養補助剤は、最も好ましくは減量されているが、経口、経鼻口または局所的投与に適した形態であってよく、しかし最も好ましくは、経口摂取に適した形である。減量水または脱イオン水を用いて作られた液体懸濁液が特に好ましい。しかし、別の好ましい実施態様では、この栄養補助剤は例えば食物のような食用補助剤の形でもよい。あるいはこの栄養補助剤は、胃腸管への投与に適した通常の薬学的形態であってもよい。

この点、錠剤、コーティング錠剤、カプセル、錠剤、滴剤、懸濁液、液剤、シロップ剤、および凍剤が特に適するに類する。それにもかかわらず

ず、リチウムの栄養補給は、経口投与または局所的投与によって、例えば、注射によってもしくは局所的塗布（例えば軟膏、ローション、クリーム、ペーストもしくはゲルなどの塗布）によって、または経皮イオントランスフェック

((iontophoretic)) デリバリーによって達成できるので、栄養補給剤は、これも投与方法のいずれか一つに適合した組成物の形でよい。

栄養補給剤が、通常の薬学的形態で調製される場合には、それはもちろん通常の薬学的製剤もしくは該形態を含有してもよい。

経口投与の場合には、栄養補給剤は食品、例えば食べ物もしくは飲み物の形であることが都合がよく、それらに $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩が含ませられる。この栄養補給剤は、いわゆる「完全」食品の形が特に適切であり、これは例えば、減量したい人々、病後の患者、老人の患者、障害者の個人、特定の食事に必要を持つ人々（例えば糖尿病患者、糖尿病または重糖性糖尿病を患う患者）のために主要なもしくは唯一の栄養源として提供する

35

は経腸用栄養液剤に包含させることができる。しかし、食用補給剤は、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩を唯一の有効成分として含んでもよい。

局所的投与の場合には、栄養補給剤は、やはり実質的に同様の量で定期的に適用するのに適した形であることが好ましく、したがって $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩は化粧品、例えば歯面クリーム、軟膏などの中に包含させるのが特に好都合である。

栄養補給剤中のリチウム含有量は、補給剤の性質および投与経路によって選択されるが、一般には $1 \text{ ppm} \sim 30 \text{ 重量\%}$ のリチウム、好ましくは $1 \text{ ppm} \sim 20 \text{ 重量\%}$ のリチウム、特に好ましくは $0.001 \sim 10 \text{ 重量\%}$ のリチウム、そして特に好ましくは 1 重量\% までのリチウムの範囲である。明らかに、栄養補給剤が完全食品の形である場合には、リチウム含有量は上記した範囲の下限側に在るであろう。例えば、 $1 \text{ ppm} \sim 10 \text{ ppm}$ 、好ましくは $10 \text{ ppm} \sim 1 \text{ 重量\%}$ の範囲が好都合である。したがって、例えば 500 g / 日の量で投与される完全食品では、リチウム含有量は 5 g が考えられる。さらに、

37

ために調製される完全食品に類似したものである。しかし、ほとんどの人々にとっては、リチウムが供給された食物は毎日同じような量で摂取されるタイプのものが好ましい、この理由の為に、補給剤は $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩と、砂糖もしくは蔗糖の食物ベースとを含むものであることが特に好都合である。特に好ましい実施態様では、栄養補給剤は傾食用セリアルルの形でよい。また好ましい別の実施態様では、栄養補給剤は、リチウム含有複合ビタミン/複合ミネラルの製剤、例えば鉄剤、カプセル、または錠剤、特に腸溶性コーティングを有する錠剤もしくはカプセルの形をとる。この点において、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩をビタミン類およびその他の必須栄養素の一種、数種または全ての供給源と共に含有する組成物が特に好ましい。このようなビタミン類および必須栄養素としては、例えば、ビタミンA、B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、DおよびE、並びにカルシウム、銅、亜鉛、マンガンおよび鉄から選ばれるものが挙げられる。別の実施態様では、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩

36

一日の投与量は、大体、大人の体が $1 \text{ マイクログラム} \sim 50 \text{ mg}$ 、好ましくは $1 \sim 10 \text{ mg}$ のリチウムを一日あたり受け取るようなものである。そして、血液中のプラズマ濃度を 0.04 mN/l 以上に維持するようなものであることが好ましい。

本発明の薬学的組成物は、食物ベースと、それに含まれた $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩（好ましくは、胃液抵抗性遅放性 (release delaying) コーティングを備えた）を、該補給剤が $1 \text{ ppm} \sim 1 \text{ 重量\%}$ のリチウムを含有するような濃度で含んでいる栄養補給剤の形をとる。錠剤または片剤イオン化されたベース材料で調製された栄養補給剤が特に好ましい。

別の好ましい実施態様では、栄養補給剤は、 $\text{Li}(\text{C}_{10-20}\text{PMPA})$ 塩（好ましくは、胃液抵抗性遅放性コーティングを備えている）を、ビタミン類またはミネラル類、例えば、ビタミンA、B₁、B₂、B₆、B₁₂、C、DおよびE、並びに生理学的に許容されるカルシウム、銅、亜鉛、マンガンおよび鉄の化合物からなる群から選ばれ

る必須ビタミン類またはミネラル類4種以上、好ましくは8種以上と共に含有する無菌組成物から成っている。このような栄養補給剤は、必須化学物質欠乏症に伴う高腸管の状態を助長するのに使用することができ、特に、免疫系機能不全に伴うと思われる状態および、特にコンビネーションスキ、アトピー性湿疹、乾せん、脂漏性皮膚炎、カンジダ症、ひこう疹、真菌性皮膚感染症およびアルコール中毒に伴う状態のような状態に特に使用することができる。本発明の用途および方法は、このような状態並びに前述したような状態の治療に関係すると考えられる。

本発明の組成物は、もちろん、他の成分、例えば通常の薬学的もしくは経路消痔剤、防腐剤、例えば、乳化剤、増量剤、香味剤、着色剤、界面活性剤、pH調節剤、軟膏基剤、ゲル化剤、プロペラント、安定剤などをさらに含有することができる。この組成物は、生理学的に活性な他の活性剤を含有することもできる。

〔実施例〕

39

結め、場合により緩溶性コーティングを施す。

実施例 3

経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にアラキドン酸リチウム50mgと、ジネモ・γ-リノレンアルコール250 mgを詰め、場合により緩溶性コーティングを施す。

実施例 4

経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にエイコサペンタエン酸リチウム50mgと、アラキドン酸リチウム50mgと、γ-リノレンアルコール100 mgを詰め、場合により緩溶性コーティングを施す。

実施例 5

経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にγ-リノレン酸リチウム50mgと、エイコサペンタエンアルコール50mgと、ジネモ・γ-リノレン酸100 mgを詰め、場合により緩溶

性コーティングを施す。

実施例 6

経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にγ-リノレン酸リチウムを250、500 または1000mg詰め、場合により緩溶性コーティングを施す。

また、γ-リノレン酸リチウムの代わりに、エイコサペンタエン酸リチウム、アラキドン酸リチウムまたはジネモ・γ-リノレン酸リチウムを使用し、あるいはこれら四種のリチウム塩の二以上の組み合わせを使用してもよい。

実施例 2

経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にエイコサペンタエン酸リチウムを100 mgと、γ-リノレンアルコール400 mgと

40

性コーティングを施す。

実施例 6

経口投与カプセル

適当な大きさのハードまたはソフトのゼラチンカプセルの各々にアラキドン酸リチウム50mgと、ドコサヘキサエンアルコール(22:6n-3)50mgと、メタフヨイダサ線虫由来のトリグリセリド250 mgを詰め、場合により緩溶性コーティングを施す。

実施例 7

経口投与錠剤

5gのγ-リノレン酸リチウムを単独で、または5gのアラキドン酸リチウム、エイコサペンタエン酸リチウムもしくはドコサヘキサエン酸リチウムと一緒に、食塩水またはグルコース溶液500ccに溶かして、静脈投与用の溶液を調製する。このまたはこれらのLi(C₁₈:n-PFA)塩は、ガラスバイアル中で調製するのが便利で、バイアル中の5gの塩を次いで滅菌水に溶かし、静脈投与に添加する。同じリチウム塩を含有する組成物を、筋肉内または皮下注射用に調製できる。

実施例 8

経口投与剤と液剤

5g の γ -リノレン酸リチウム (または別の一種の $\text{Li}(C_{18,25}\text{PUFA})$ もしくは複数種の $\text{Li}(C_{18,25}, \text{PUFA})$ 類の組み合わせ) を、経口または経腸投与液剤に溶かして、液剤を調製する。

実施例 9

経口投与乳剤

コーン油 100g に溶かした 5g のエイコサペンタエン酸リチウムと 5g の γ -リノレン酸リチウムとからなる油相 1容量部を、レシチン 1%、グリセリン 2% の水溶液からなる水性相 10容量部と乳化させて、乳剤を調製する。

実施例 10

経口投与乳剤

コーン油 100g に溶かした 10g のジメチル- γ -リノレン酸リチウムと 5g のエイコサペンタエン酸リチウムとからなる油相 1容量部を、レシチン 1.5%、グリセリン 2% の水溶液からなる水性相 7容量部とを乳化させて、乳剤を調製する。

4 3

を混合して γ -リノレン酸リチウム 3% およびエイコサペンタエン酸リチウム 1% を含有する組成物をつくることにより、調製することができる。組成物が水性、アルコール性または脂質性の溶液を含まない場合には、リチウム塩は微細末状態で使用するのが好ましい。

実施例 13

眼および毛髪手入れ用組成物

眼および毛髪手入れ用組成物、例えば、ローション、クリーム、シャンプーなどは、通常の眼および毛髪手入れ用組成物に十分量の γ -リノレン酸リチウムおよびエイコサペンタエン酸リチウムを混合して γ -リノレン酸リチウム 5% およびエイコサペンタエン酸リチウム 3% を含有する組成物をつくることにより、調製することができる。

実施例 14

表面消毒組成物

表面消毒組成物が、100g の 70% エタノールに 1g の γ -リノレン酸リチウムおよび 1g のエイコサペンタエン酸リチウムを溶解することによ

り、エイコサペンタエン酸リチウムは、所量により、 γ -リノレン酸リチウムまたは $C_{18,25}\text{PUFA}$ の他のアルコール類似体で置き換えることができる。同様に、他の $\text{Li}(C_{18,25}\text{PUFA})$ 塩をジメチル- γ -リノレン酸リチウムの代わりに使用できる。

実施例 11

経口投与液剤

錠剤を、常法により、生理学的に許容される錠剤化助剤を混合した γ -リノレン酸リチウム、アラキドン酸リチウム、エイコサペンタエン酸リチウムまたは他のいずれかの $\text{Li}(C_{18,25}\text{PUFA})$ 塩から調製する。混合物を圧縮して、各々 500 mg のリチウム塩を含有する錠剤を得る。これらの錠剤は、必要に際し、胃液抵抗性腸溶性コーティングを施すことができる。

実施例 12

化粧組成物

化粧組成物、例えば、クリーム、ローションなどは、通常の化粧組成物に十分量の γ -リノレン酸リチウムおよびエイコサペンタエン酸リチウム

4 4

を調製される。この組成物をセルロース質ティッシュに吸収させ、このティッシュを気管または皮膚のプラスチックで被覆した箱または紙製におい袋に包み込むことができる。

実施例 15

表面消毒組成物

表面消毒組成物が、0.5% アラキドン酸リチウムの混合物を水中に乳化することにより調製される。この組成物を実施例 14 に記載のようにセルロース質ティッシュに吸収させることができる。

実施例 16

表面消毒組成物

表面消毒組成物が、1g のジメチル- γ -リノレン酸リチウムと 1g のアラキドン酸リチウムと 15g のコーン油とからなる油相 1容量部を、2.5% レシチン、3% グリセリンの水溶液からなる水性相 10容量部と乳化させることにより調製される。

実施例 17

表面消毒組成物

表面消毒組成物が、90部の水に、5部の γ -

リノレン酸リチウムと5部のアラキドン酸リチウムを溶解することにより調製される

実施例18

表面消毒組成物

表面消毒組成物が、93部の水または70%エタノールに、2部のエリコサペンタン酸リチウムと5部のγ-リノレニアールールを溶解することにより調製される

実施例19

食品組成物

栄養補助剤として用いられる朝食のセリアル穀物食は、30g当たり次の成分を含有する。

ビタミン A	4000 IU
ビタミン B ₁	1 mg
ビタミン B ₂	1 mg
ビタミン C	50 mg
ビタミン D	400 IU
炭酸カルシウム	5 mg
エリコサペンタン酸リチウム	20 mg

ロール・オート麦 (これに加える) 30 g

実施例20

複合ビタミン/ミネラル錠剤

毎日摂取するための複合ビタミン/ミネラル錠剤は、1錠当たり次の成分を含有する。

ビタミン A	4500 IU
ビタミン B ₁	1.5 mg
ビタミン B ₂	1 mg
ビタミン B ₆	1 mg
ビタミン B ₁₂	2 mg
ビタミン C	40 mg
ビタミン D	400 IU
ビタミン E	4 mg
炭酸カルシウム	5 mg
γ-リノレン酸リチウム	50 mg
炭酸鉄 (II)	10 mg
硫酸マンガン	1 mg
ニコチンアミド	15 mg
錠剤化基材 (これに添加)	450 mg

錠剤成分は混合され、両面凸型の錠剤に圧縮され、

47

錠剤は次いで常法によりコーティングされる。必要に応じて、γ-リノレン酸は胃酸抵抗性の選択性コーティング (例えば、Rodagil コーティング) で予めコートするか、またはこのようなコーティング材料からなるマトリックス中に包含させ、粉末中に粉砕し、複合ビタミン/ミネラル錠剤に包含させてもよい。

実施例21

化粧組成物

ナイトクレンジング組成物が、γ-リノレン酸リチウム 3重量部を、化粧用ナイトクレンジングクリーム・ベース97重量部と混合することによりつくられる。

実施例22

ボディーローション

ボディーローションが、γ-リノレン酸リチウム 3重量部を、ボディーローション・ベース98重量部と混合することによりつくられる。

実施例23

エッセンス

48

デイ・フェースクリーム (day face cream) が、γ-リノレン酸リチウム 4重量部を、フェースクリーム・ベース96重量部と混合することによりつくられる。

実施例24

完全食品

完全食品。特に老人病または健康後援期にあるヒトに毎日 約500g/日投与するのに適するものが、γ-リノレン酸リチウム 70 mgを他のすべての主要必須栄養素を含有する完全食品組成物 500gと混合して調製される。

実施例25

経口栄養剤

非経口栄養用の薬剤が、リノール酸リチウム 1gを、水性非経口栄養液 500mlに溶解して、調製される。用いられる水性非経口栄養液は、例えば、パミンB (Vamin B) またはパミン・グルコース (Vamin Glucose) でよく、任意的に約 10 : 1 の容積比で Pod-EI と混合される。

実施例26

非経口栄養液剤

液剤が、リノール酸リチウム 1g の代わりにリノール酸リチウム 1g と α -リノレン酸リチウム 0.3g を包含させる以外は、実施例25と同様にして調製される。

実施例27**非経口栄養液剤**

液剤が、リノール酸リチウム 1g の代わりにリノール酸リチウム 1g、 α -リノレン酸リチウム 0.3g、 γ -リノレン酸リチウム 0.3g およびエイコサペンタエン酸リチウム 0.3g を包含させる以外は、実施例25と同様にして調製される。

実施例28**注射用栄養液に付加される注射液剤**

下記を含有する液剤が調製される。

- (a) リノール酸リチウム 1g
 エタノール/0.9%食塩水 (50/50容量比) 10ml
- (b) リノール酸リチウム 1g
 α -リノレン酸リチウム 0.3g

エタノール/0.9%食塩水 (50/50容量比)

10ml

- (c) リノール酸リチウム 1g
 α -リノレン酸リチウム 0.3g
 γ -リノレン酸リチウム 0.3g
 エイコサペンタエン酸リチウム 0.3g
 エタノール/0.9%食塩水 (50/50容量比) 10ml

これらの液剤をそれぞれ無菌状態でバイアルに詰め、封じる。このようなバイアルのなかみも、まだ必須脂肪酸を含有していない非経口栄養用水性液を含む100ml、500mlまたはその他の大きさのビンに入れてもよい。

この実施例では、特に示したLi(C_{18:2}PUFA)塩の代わりに、他のリチウム塩を使用してもよく、例えば、ジホモ- γ -リノレン酸リチウム、アラキドン酸リチウム、アドレン酸リチウム、ドコサペンタエン酸 (22:5n-6) リチウムのような n-6 PUFA の塩、およびステアリン酸リチウム、20:4n-3 リチウム、ドコサペンタエン酸 (22:5n-

51

3) リチウムおよびドコサヘキサエン酸 (22:6n-3) リチウムのような n-3 PUFA の塩がある。

実施例29**非経口液剤**

5g の γ -リノレン酸リチウムまたはエイコサペンタエン酸リチウム (または他の Li(C_{18:2}PUFA) 塩) を、5%グルコースを含有する生理食塩水 500ml に溶かし、この溶液を無菌条件下でビン、プラスチックまたは袋に詰め、このような容器は、例えば、注込による Li(C_{18:2}PUFA) 塩の非経口投与に用いることができる。

実施例30**注射液剤**

5g の γ -リノレン酸リチウム (または他の Li(C_{18:2}PUFA) 塩) を、エタノール/0.9%食塩水 (50/50容量比) 混合液 10ml に溶かし、この溶液を滅菌条件下でバイアルに詰める。この液剤は病気の治療において Li(C_{18:2}PUFA) 塩の非経口投与に用いることができる。

実施例31**液剤性**

Li(C_{18:2}PUFA) 塩形成により付与される、リチウムと PUFA の溶解性の炭化を、次の実験により説明する。

(A) 等モル量の γ -リノレン酸リチウム (500mg) と塩化リチウム (128.4mg) を、蒸留水 50ml に溶かした。各 50ml の水には 11.4mg のリチウムが含まれていた。次に、希薄溶液を、250ml のクロロホルム/メタノール (2/1 容量比) とともに振とうした。次のクロロホルム/メタノール成分を分離し、真空気流下で蒸発乾燥させた。クロロホルム/メタノール相からの抽出乾燥物の量を計量し、そのリチウム含有量をフレイム光度法で測定した。水性相のリチウム含有量もフレイム光度法で測定した。

(B) 1g の純粋な γ -リノレン酸をクロロホルム/メタノール (2/1 容量比) 10ml に溶かした。得られた溶液を次に 50ml の蒸留水と激度的に振とうした。クロロホルム/メタノール相を分離し、真空気流下で蒸発乾燥させ、乾燥した抽出物の量

52

を秤量した。

実験を5回繰り返し、得られた結果の範囲を
次表に示す。

表 1	
各種の全リチウムの割合 (%)	
水相相	クロロホルム/リノレン酸相
	1-5
塩化リチウム	35-41
γ-リノレン酸	
リチウム	11-17
83-89	
表 2	
各種の全塩化リチウム/塩化リチウムの割合 (%)	
水相相	クロロホルム/リノレン酸相
	2-9
γ-リノレン酸	31-39
γ-リノレン酸	
リチウム	11-17
	83-89
(● リチウムの割合 (%) と 塩化リチウムとして算出)	

5 5

これらの結果は、γ-リノレン酸塩の状態でリチウムおよびリチウム塩であるγ-リノレン酸は水性相と脂質相との間を容易に移動するが、塩化物であるリチウムおよびフリーの酸はそうではないことを、明確に示している。

代理人 弁理士 岩見谷 周志

5 6

第1頁の続き

@Int.Cl.⁴

A 61 K 7/075
9/00
31/23
33/00

識別記号

序内整理番号

7430-4C

AAM
AAK
AAY
ABE
ABN
ADA
ADP
ADR
ADU

7431-4C